

## UNIVERSIDAD DR. JOSÉ MATÍAS DELGADO

## RED BIBLIOTECARIA MATÍAS

## DERECHOS DE PUBLICACIÓN

Basados en

El Reglamento de Graduación de la Universidad Dr. José Matías Delgado

Capítulo VI, Art. 46

**“Los documentos finales de investigación serán propiedad de la  
Universidad para fines de divulgación”**

Publicado bajo la licencia Reconocimiento-NoComercial-CompartirIgual de Creative Commons  
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/>



*Se permite copiar, distribuir y comunicar públicamente la obra siempre que se especifique el autor y el nombre de la publicación y sin objetivos comerciales, y también se permite crear obras derivadas, siempre que sean distribuidas bajo esta misma licencia*

Para cualquier otro uso se debe solicitar el permiso a la Universidad

Universidad "Dr. José Matías Delgado"  
Facultad de Ciencias de la Salud  
"Dr. Luis Edmundo Vásquez"  
Escuela de Medicina



## **TSH sérico como predictor bioquímico del carcinoma diferenciado de tiroides**

Tesis para optar al grado de  
DOCTOR EN MEDICINA

**Investigador:**

Br. Arturo José Lara Llerena

**Asesor:**

Dr. Roberto W. Cerritos

San Salvador, Enero de 2010.

## **TABLA DE CONTENIDO**

Agradecimientos .....	P. 3
Planteamiento del Problema.....	P. 5
Justificación .....	P. 7
Objetivos .....	P. 8
Hipótesis .....	P. 9
Delimitación del estudio .....	P. 10
Marco Teórico .....	P. 11
Metodología .....	P. 16
Análisis de la Información .....	P. 20
Consideraciones Éticas .....	P. 26
Resultados .....	P. 27
Discusión .....	P. 35
Conclusiones .....	P. 42
Recomendaciones .....	P. 43
Referencias .....	P. 44
Anexos .....	P. 47

## **AGRADECIMIENTOS**

A Dios, por ser mi guía y acompañante ayer, ahora y siempre.

A Claudia Llerena, a quien cualquier intento de agradecerle se quedaría corto, pues no hay palabras suficientes o que puedan expresar realmente cuan agradecido estoy por TODO. Gracias por tu gran amor y apoyo incondicional en la carrera y en la realización de este trabajo de investigación.

A Arturo Lara Harrison, por ser un gran apoyo en la carrera y en mi vida. Gracias por TODO. Esa dedicación que siempre has tenido me ha servido como modelo, la cual ahora he aplicado en el desarrollo de este trabajo de investigación.

A Marialicia Lara Llerena, por ser mi gran compañera y amiga, por sus sabios consejos y aportaciones no solo a mi vida sino al desarrollo de este trabajo.

A Claudia Moran de Noubleau, por ser un gran apoyo para mí en todo sentido y estar siempre conmigo en las buenas y en las malas.

A Lourdes Barrachina, por el gran apoyo que es para mí, por ser una persona muy especial para mí y por tomarse el tiempo de revisar detalladamente este trabajo y brindarme sus valiosas aportaciones.

Al Dr. Carlos Marcel Martínez Aguilar, también investigador de este trabajo, juntos logramos traer de la abstracción esa idea que ahora se concreta en la forma de esta investigación.

Al Dr. Roberto Cerritos, por su valioso tiempo, su dedicación a la enseñanza y la sabiduría que aportó a este trabajo de investigación, por abrirme las puertas de su servicio y ser un verdadero maestro para mí en todo sentido de la palabra.

Al Dr. José Nicolás Astacio, por su valiosa ayuda en los momentos más retadores de este trabajo y por siempre tenderme su mano amiga y ayudarme a encontrar soluciones en momentos en los cuales yo no las podía ver.

A la Dra. Virginia Rodríguez por sus enormes contribuciones a este trabajo y por su orientación en el proceso investigativo.

A la Lic. Teresita Bertoli, por aportar su valiosa experiencia a este trabajo de investigación y estar siempre más que disponible en los momentos de dudas.

Al Sr. Guzmán, por su excelente disposición y porque sin su gran ayuda este trabajo no hubiera sido posible.

A mis queridos amigos, por acompañarme en este camino y ser un gran plus para mi vida. Algunos están, otros ya no, sin embargo a todos les agradezco y les recuerdo por igual.

Y a todos aquellos, que han quedado en los recintos más escondidos de mi memoria, pero que han sido partícipes en cincelar a este Arturo José Lara Llerena, GRACIAS.

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

---

El carcinoma diferenciado de tiroides (CDT) constituye el cáncer más frecuente del sistema endocrino a nivel mundial, es el cuarto cáncer más frecuente en nuestro país y es una condición que ha sido investigada extensivamente (1-5). Se conoce que el CDT tiene un excelente pronóstico si es diagnosticado y tratado de forma temprana (6, 7) y básicamente la mortalidad ha permanecido estable en los últimos años (8), sin embargo, existe un factor que aún no se ha logrado controlar: el aumento en la incidencia. Se ha documentado un aumento considerable en la incidencia del CDT en diferentes partes del mundo (9, 10). Por lo tanto, se vuelve de vital importancia la investigación de predictores que puedan contribuir a mejorar el tamizaje, diagnóstico y tratamiento oportuno del CDT.

La hormona estimulante de la tiroides (TSH) ha sido utilizada anteriormente para evaluar el estado tiroideo y orientar el manejo del paciente tratado anteriormente por CDT. Sin embargo, hasta el momento en la práctica clínica el uso de las concentraciones séricas de la TSH en relación con el CDT ha sido únicamente como variable de control de la enfermedad una vez hecho el diagnóstico. Se ha observado en varios estudios en las ciencias básicas que la TSH está implicada en la activación y regulación de ciertas vías de proliferación y supervivencia celular relacionadas con el desarrollo del CDT (15). Estas vías son capaces de interactuar entre sí y con otras vías involucradas en la proliferación celular. Además, se ha observado que la TSH es capaz de estimular la producción del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), factor implicado en el crecimiento y migración tumoral (18). A esto se le suma el hecho que el CDT expresa el receptor para la TSH (19).

Estas observaciones se correlacionan con los resultados de una serie de estudios recientes realizados en el área clínica, en los cuales se ha observado una asociación independiente entre las concentraciones séricas de la TSH y la incidencia del CDT (20-22). En 2006, Boelaert *et al.* demostraron por primera vez que el riesgo de malignidad aumenta en paralelo con las concentraciones séricas de la TSH incluso dentro de los rangos normales y que la TSH sérica es un predictor independiente de malignidad en los nódulos tiroideos (20). Posteriormente, otros estudios confirmaron estos resultados, demostrando que la verosimilitud de cáncer de tiroides aumenta con concentraciones séricas elevadas de la TSH y que las concentraciones de la TSH también están relacionadas con el estadio tumoral (21, 22). En el estudio realizado por Haymart *et al.* se encontró la siguiente verosimilitud para malignidad tiroidea: 16% cuando las

concentraciones séricas de la TSH eran  $<0.06$  mUI/ml, 25% cuando las concentraciones séricas de la TSH se encontraban entre 0.40-1.39 mUI/ml, 35% cuando dichas concentraciones se encontraban entre 1.40-4.99 mUI/ml y 52% en aquellos con concentraciones séricas de TSH iguales o mayores a 5.0 mUI/ml (22).

Tomando en cuenta lo expuesto anteriormente, se plantea la siguiente pregunta:

¿Es posible utilizar la TSH como predictor bioquímico del carcinoma diferenciado de tiroides en los pacientes que asisten a la clínica de tiroides del servicio de endocrinología del Hospital Nacional Rosales?

## JUSTIFICACIÓN

---

El incremento considerable en la incidencia del CDT en los últimos años justifica la investigación de nuevos métodos que sean capaces de predecir la existencia de dicha condición y permitan así tomar decisiones terapéuticas oportunas (9, 10). Esto se debe a que los métodos utilizados actualmente para predecir el CDT tienen un margen de error que puede ser considerable si la sensibilidad y especificidad varían mucho entre un centro u otro o son bastante menores al 100%. Por ejemplo, la citología tiroidea tiene una sensibilidad del 65-98% y una especificidad del 72%-100% dependiendo del centro donde sea realizada (4). Al tomarse los números inferiores de la sensibilidad y especificidad de la citología tiroidea como referencia y utilizar dicha prueba en una población grande, se obtiene un número de falsos positivos y negativos bastante considerable y un bajo valor predictivo de la prueba en relación con el CDT. Lo mismo se aplica a otros métodos, tales como la ultrasonografía de tiroides o la presentación clínica de la enfermedad. Por esta razón, y tomando en cuenta el aumento en la incidencia del CDT en los últimos años, se vuelve importante la investigación de nuevos métodos que puedan complementar a los utilizados actualmente para predecir el CDT.

Hasta la fecha, las concentraciones séricas de la TSH han sido utilizadas únicamente para orientar el manejo postquirúrgico de los pacientes diagnosticados y tratados con CDT. Sin embargo, estudios recientes tanto en las ciencias básicas como en el área clínica orientan a que la TSH podría también utilizarse como predictor bioquímico del CDT (20-22).

Ahora bien, los estudios disponibles apuntan a una asociación entre las concentraciones séricas de la TSH y el CDT, sin embargo, es de particular interés determinar la sensibilidad, especificidad, el valor predictivo positivo y el valor predictivo negativo de la TSH en relación con el CDT ya que esto permitiría traducir dicha asociación a valores que podrían ser utilizados en la práctica clínica. Asimismo, los resultados del presente estudio podrían ser utilizados posteriormente para el desarrollo de nuevos estudios que exploren a mayor profundidad la relación entre la TSH y el CDT.



## **OBJETIVOS DEL ESTUDIO**

---

### **OBJETIVO GENERAL**

1. Determinar la sensibilidad, especificidad, el valor predictivo positivo y el valor predictivo negativo de la TSH en relación con el CDT cuando las concentraciones séricas de la TSH son iguales a 1.5 mUI/ml y 2.5 mUI/ml.

### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

1. Determinar la prevalencia de las diferentes variantes del CDT en la población de estudio.
2. Determinar la prevalencia del CDT en los diferentes rangos de la TSH de la población de estudio.
3. Comparar las concentraciones séricas de la TSH entre los pacientes con CDT y los pacientes con patología tiroidea benigna incluidos en el estudio.

## **HIPÓTESIS**

---

### **HIPÓTESIS DE TRABAJO PLANTEADA A PARTIR DEL OBJETIVO GENERAL**

1. La sensibilidad, especificidad, el valor predictivo positivo y el valor predictivo negativo en relación al CDT son mayores al 50% cuando los valores séricos de TSH son iguales a 1.5 mUI/ml y 2.5 mUI/ml.

### **HIPÓTESIS ESTADÍSTICAS**

1.  $H_0$ : No existe una relación proporcional entre la prevalencia del CDT y las concentraciones séricas de la TSH.

$H_1$ : Existe una relación proporcional entre la prevalencia del CDT y las concentraciones séricas de la TSH.

2.  $H_0$ : No existe una diferencia en las concentraciones séricas de la TSH entre los pacientes con patología tiroidea benigna y los pacientes con CDT.

$H_1$ : Existe una diferencia en las concentraciones séricas de la TSH entre los pacientes con patología tiroidea benigna y los pacientes con CDT.

## **DELIMITACIÓN DEL ESTUDIO**

---

Debido al carácter retrospectivo del presente estudio, no pudieron controlarse factores como la procedencia y generación de los exámenes de laboratorio, la procedencia de los reportes histopatológicos, la fecha de la toma de la TSH y las hormonas tiroideas. Por lo tanto, se excluyeron una cantidad considerable de casos del estudio debido a que éstos no cumplían con los criterios para inclusión en el estudio. De haber sido posible controlar estos factores, la población del estudio hubiera sido considerablemente mayor.

En relación a la limitante descrita anteriormente, debe mencionarse que no pudo controlarse el hecho de que los pacientes recibieran tratamiento con Levotiroxina en algún momento en el tiempo. Para abordar esta limitante, se recolectó el último valor de la TSH previo al inicio del tratamiento con Levotiroxina, sin embargo, no pudo controlarse el hecho que los pacientes recibieran tratamiento con Levotiroxina 6 semanas antes de medirse dicho valor.

Debido a que este estudio fue de validación de prueba diagnóstica, la prevalencia del CDT en el estudio no necesariamente refleja la prevalencia real del CDT en el lugar donde se desarrolla el estudio, por lo cual los resultados del estudio no deben extrapolarse a la práctica clínica en dicho lugar. Tampoco deben extrapolarse los resultados a la práctica clínica en otros centros o instituciones.

Debido a que únicamente se cuantificó la relación entre la TSH y el CDT, no deben extrapolarse los resultados de este estudio para combinar la sensibilidad, especificidad, el valor predictivo positivo y negativo de la TSH con otros exámenes normalmente empleados en el diagnóstico del CDT. Esto se menciona porque usualmente en la práctica clínica no se utiliza una sino varias pruebas para detectar una condición patológica.

Únicamente se cuantificó la relación entre la TSH y el CDT utilizando el último valor reportado de la TSH antes de la cirugía tiroidea, es decir en un único momento en el tiempo. Sin embargo, no se determinó la relación entre el comportamiento de la TSH con el tiempo y el CDT.

### *Características del carcinoma diferenciado de tiroides*

El cáncer de la glándula tiroides constituye el cáncer más frecuente del sistema endócrino, representando más del 90% de todas las malignidades de origen endocrino en EEUU (1, 2). Sin embargo, la incidencia del cáncer de tiroides en EEUU es baja, representando únicamente un 1.9% de todas las malignidades (0.92% en hombres y 2.9% en mujeres) (1). Por otra parte, el cáncer de tiroides es el cuarto cáncer más frecuente en nuestro país (3). De los diferentes tipos de cáncer de tiroides, aproximadamente un 90% corresponde al CDT. El CDT se divide a su vez en carcinoma papilar el cual representa un 72-85% de todos los casos de CDT y en carcinoma folicular, el cual representa el 10-20% restante de los casos (4). La incidencia de cada una de las variantes depende de la exposición al yodo de la población, habiendo una mayor incidencia del carcinoma papilar en regiones con suficiencia de yodo mientras que la incidencia del carcinoma folicular aumenta en regiones con deficiencia de yodo (5).

Se conoce que el CDT tiene un excelente pronóstico si es diagnosticado y tratado de forma temprana. En un estudio de 15,698 casos, Gilliland *et al.* demostraron una sobrevida del 100% para cáncer papilar a los 5 y 10 años en caso de crecimiento local (IC 95%: 100 y 100%) y una sobrevida del 97% (96 y 98%) en caso de crecimiento regional (6). Para carcinoma folicular, demostraron una sobrevida del 100% a los 5 años (99% y 100%) y 98% a los 10 años (96% y 100%) en caso de crecimiento local y una sobrevida de 89% a los 5 años (86% y 93%) y 87% a los 10 años (81% y 92%) en caso de crecimiento regional. Por otra parte, se demostró una sobrevida marcadamente disminuida en caso de metástasis tanto para el cáncer papilar con 82% a los 5 años (77% y 86%) y 81% a los 10 años (75% y 86%) como para cáncer folicular con 60% a los 5 años (51% y 69%) y 45% a los 10 años (33% y 56%). Además, se demostró una sobrevida marcadamente disminuida en las variantes menos diferenciadas del carcinoma papilar (62% a los 5 años [53% y 72%] y 60% a los 10 años [47% y 72%]) y del carcinoma folicular (58% a los 5 años [47% y 68%] y 49% a los 10 años [36% y 63%]) independientemente del estadio (6). Los hallazgos de este estudio se complementan con otro estudio de 53,856 casos realizado por Hundahl *et al.* quienes demostraron una sobrevida para cáncer papilar del 98% a los 5 años y del 97% a los 10 años, con una tendencia a la disminución en la sobrevida a medida aumentaba la edad del paciente (7). Para el carcinoma folicular se demostró una tendencia similar, con una sobrevida del 98% a los 5 años y 10 años. Al igual que en el estudio por Gilliland *et al.*, una menor diferenciación de ambos tipos de

cáncer se asoció a una mayor mortalidad a los 5 y 10 años. Estos hallazgos recalcan la importancia del diagnóstico y tratamiento temprano del CDT ya que ofrece un pronóstico excelente. A medida que el tumor avanza en su estadio y grado histológico, la sobrevida disminuye.

Además de que la mortalidad por CDT es baja y que la sobrevida ha ido aumentando con los años debido a mejoras en el diagnóstico y tratamiento, existe un factor que aún no se ha logrado controlar: el aumento en la incidencia (8). Se ha documentado un aumento considerable en la incidencia del CDT en diferentes partes del mundo. En un estudio retrospectivo de cohorte que evaluó la incidencia del cáncer de tiroides en EEUU entre los años 1973-2002, se observó un aumento en la incidencia del cáncer papilar de 2.7 casos por 100,000 personas a 7.7 casos por 100,000 personas (9). En este mismo estudio no se observó un aumento significativo en la incidencia de los otros subtipos histológicos, sin embargo, debido a que el carcinoma papilar es el cáncer más frecuente de la glándula tiroides, el aumento en su incidencia contribuyó a aumentar la incidencia del cáncer de tiroides en general en EEUU desde 3.6 casos por 100,000 personas en 1973 a 8.7 casos por 100,000 personas en 2002 (9). En otro estudio retrospectivo realizado en España en un período de tiempo similar (1978-2001), se observó un aumento en la incidencia del cáncer de tiroides en el sexo femenino de 1.61 casos por 100,000 personas en 1978 a 10.29 casos por 100,000 personas en 2001 (10). En el sexo masculino se observó la misma tendencia, documentándose un aumento de 0.35 casos por 100,000 personas en 1978 a 3.24 casos por 100,000 personas en 2001. Al igual que en el estudio mencionado anteriormente, el subtipo histológico que presentó el mayor aumento en la incidencia fue el carcinoma papilar. Este aumento considerable en la incidencia del CDT observado en diferentes estudios confiere importancia a la investigación de predictores que puedan contribuir al diagnóstico y tratamiento oportuno del CDT y que complementen a los métodos utilizados actualmente.

#### *Uso actual de la TSH en relación con el CDT*

La TSH ha sido utilizada anteriormente para evaluar el estado tiroideo y orientar el manejo del paciente tratado anteriormente por CDT. Esto se debe a que se conoce que la TSH tiene entre sus diversas funciones la capacidad para promover el crecimiento del tejido tiroideo (11). Además, se ha demostrado que la supresión adecuada de la TSH se asocia a una mayor sobrevida y a una menor recurrencia posterior al manejo inicial del paciente con CDT (12). Por otra parte, la

supresión inadecuada de la TSH se ha asociado a una mayor mortalidad y recurrencia del CDT (13). Sin embargo, hasta el momento en la práctica clínica el uso de la TSH en relación con el CDT ha sido únicamente como variable de control de la enfermedad una vez hecho el diagnóstico.

#### *Posibles mecanismos de acción de la TSH involucrados en el CDT*

Se ha observado en varios estudios en las ciencias básicas que la TSH está implicada en la activación y regulación de ciertas vías de proliferación y supervivencia celular relacionadas con el desarrollo del CDT. El receptor de la TSH (TSHR) es un receptor unido a diferentes subunidades de las proteínas G. Una vez es estimulado por la TSH, el TSHR se disocia en monómeros activos, los cuales se encargan de interactuar con las diferentes subunidades de las proteínas G unidas al receptor (14). Cada subunidad de la proteína G se encuentra implicada en la activación de una vía celular específica. Por ejemplo, al activarse la subunidad  $G_{\alpha}$ , ésta activa a la adenilil ciclasa la cual incrementa la producción de AMP cíclico (AMPc). El AMPc activa a su vez a la proteína cinasa (PKA), la cual se encarga de fosforilar proteínas implicadas en la proliferación celular como la CREB. Al activarse la subunidad  $G_{\beta\gamma}$  se activan las vías de la MAP cinasa (MAPK) y Fosfatidilinositol-3-cinasa (PI3K), implicadas en la activación de otras moléculas igualmente importantes para la proliferación y crecimiento celular. Estas diferentes vías son a su vez capaces de interactuar entre sí en diversos pasos. Una alteración en cualquier paso o en la interacción entre estas vías de proliferación celular puede llevar a la carcinogénesis (15). Por ejemplo, se ha visto que mutaciones en B-Raf, un intermediario de la vía de la MAPK, están presentes en una proporción considerable de pacientes con carcinoma papilar (16). Se han asociado mutaciones en Akt o PTEN, implicados en la vía de la PI3K con el desarrollo de cáncer de tiroides (17). Además de lo mencionado anteriormente, se ha observado que la TSH es capaz de estimular la producción del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), factor implicado en el crecimiento y migración tumoral (18). A pesar de que en las ciencias básicas no se ha encontrado una relación causal de la TSH con el cáncer de tiroides, el hecho que la TSH promueve la proliferación celular mediante la activación de las vías más frecuentemente implicadas en el cáncer de tiroides apunta a esta posible relación. A esto se le suma el hecho que el CDT expresa el receptor para la TSH (19).

### *Asociación entre las concentraciones séricas pre-quirúrgicas de la TSH y la presencia del CDT*

Estas observaciones se correlacionan con los resultados de estudios recientes realizados en el área clínica, en los cuales se ha observado una asociación entre las concentraciones séricas de la TSH y la incidencia del CDT. En 2006, Boelaert *et al.* demostraron por primera vez que el riesgo de malignidad aumenta en paralelo con las concentraciones séricas de la TSH incluso dentro de los rangos normales (20). En un estudio prospectivo de cohorte realizado en 1500 pacientes con nódulos tiroideos palpables, Boelaert *et al.* analizaron el valor predictivo de una serie de parámetros tanto clínicos como bioquímicos en relación con el CDT, entre los cuales se encontraba la TSH sérica. Se encontró que la prevalencia de malignidad era menor en pacientes con una TSH abajo del rango normal (2.8%) en comparación con los pacientes con una TSH dentro de los rangos normales. En los pacientes con una TSH dentro del rango normal se identificó un aumento lineal en la prevalencia del CDT a medida aumentaban las concentraciones séricas de la TSH. Así, en los pacientes con una TSH entre 0.4-0.9 mUI/L (n=322) la prevalencia del CDT fue del 3.7%, en los pacientes con una TSH entre 1.0-1.7 mUI/L (n=336) la prevalencia del CDT fue del 8.3% y en los pacientes con una TSH entre 1.8-5.5 mUI/L (n=316) la prevalencia del CDT fue del 12.3%, encontrándose una diferencia estadísticamente significativa para cada uno de los terciles. En los pacientes con una TSH arriba del rango normal se encontró la mayor prevalencia, la cual fue del 29.6%. Posteriormente, en un modelo de regresión logística se identificó una concentración sérica de la TSH de 0.9 mUI/L como predictor del CDT independientemente de otros factores como el sexo, la edad o la presencia de nódulo tiroideo solitario. A medida aumentaban las concentraciones séricas de la TSH aumentaba el odds ratio para desarrollar CDT.

Posteriormente, otros investigadores confirmaron esta asociación entre las concentraciones séricas del TSH y el CDT. Polyzos *et al.* realizaron un estudio retrospectivo de 565 pacientes evaluados por nódulos tiroideos palpables, en el cual encontraron una mayor prevalencia del CDT en el grupo de pacientes con una TSH entre 1.5-4.0 mUI/L (21). En este estudio no se observó una relación lineal entre las concentraciones séricas de la TSH y el CDT, ya que el grupo de pacientes con una TSH sérica >4.0 mUI/L presentó una prevalencia de CDT del 5.3%. Sin embargo, se observó una relación lineal entre las concentraciones séricas de la TSH y la prevalencia del CDT en los rangos normales de la TSH: 5% en los pacientes con una TSH entre 0.4-0.8 mUI/L, 7.9% en los pacientes con una TSH entre 0.9-1.4 mUI/L y 18.2% en los pacientes con

una TSH entre 1.5-4.0 mUI/L. En otro estudio retrospectivo, Haymart *et al.* analizaron a 1198 pacientes que recibieron cirugía tiroidea entre los años 1994-2007(22). Se encontró que la verosimilitud de cáncer de tiroides aumentaba proporcionalmente con las concentraciones séricas de la TSH pre-quirúrgicas: 16% cuando las concentraciones séricas de la TSH eran <0.06 mUI/ml, 25% cuando las concentraciones séricas de la TSH se encontraban entre 0.40-1.39 mUI/ml, 35% cuando las concentraciones séricas de la TSH estaban entre 1.40-4.99 mUI/ml y 52% cuando las concentraciones séricas de la TSH eran iguales o mayores a 5.0 mUI/ml. Además, se observó una asociación entre las concentraciones séricas de la TSH y el estadio tumoral. Se encontró que las concentraciones promedio de la TSH en los pacientes con CDT estadio I y II eran de  $2.1 \pm 0.2$  mUI/ml, mientras que en los pacientes con CDT estadio III o IV las concentraciones promedio eran de  $4.9 \pm 1.5$  mUI/ml ( $P=0.002$ ).



## METODOLOGÍA

---

### I. Tipo de estudio

Se realizó un estudio de tipo validación de prueba diagnóstica, con el objetivo de determinar el valor predictivo de la TSH en relación con el CDT en los pacientes manejados en la clínica de tiroides del servicio de endocrinología del Hospital Nacional Rosales.

### II. Población de estudio

La población estudiada consistió en los pacientes diagnosticados y manejados por CDT y patología benigna de tiroides en el servicio de endocrinología del Hospital Nacional Rosales durante el período de tiempo entre el 21° de agosto del año 2003 hasta el 31° de diciembre del año 2008.

### III. Tamaño de la muestra

Se incluyeron al cien por cien de los pacientes manejados por CDT en el período estudiado que cumplieron con todos los criterios de inclusión y no presentaron ningún criterio de exclusión. Por cada caso de CDT se incluyó un caso de patología tiroidea benigna. Los casos de patología tiroidea benigna incluidos en el estudio fueron elegidos aleatoriamente.

### III. Criterios de inclusión

Se incluyeron en el estudio a los pacientes que cumplieron con todos los siguientes criterios de inclusión:

- TSH de segunda generación o mayor, tomada alrededor de 1 año previo a histología.
- Evidencia histológica de CDT o evidencia histológica de patología tiroidea benigna.

Para las concentraciones séricas de la TSH, se tomaron como confiables los resultados provenientes de los siguientes laboratorios clínicos: Laboratorio del Hospital Nacional Rosales,

Tecnolab, Laboratorio Médico Central y Laboratorio Clínico Pérez. Para la histología de tiroides, se tomaron como confiables los resultados provenientes del laboratorio de patología del Hospital Nacional Rosales.

#### **IV. Criterios de exclusión**

Se excluyeron del estudio a los pacientes si uno o más de los siguientes criterios estaban presentes:

- TSH de procedencia no confiable
- Histología de procedencia no confiable
- Pacientes con carcinoma indiferenciado de tiroides
- Pacientes en quienes no se pudo recolectar toda la información requerida para el estudio
- Pacientes que no fueron vistos dentro del período de tiempo comprendido por el estudio

#### **V. Variables del estudio**

Independientes:

1. Carcinoma diferenciado de tiroides: malignidad tiroidea definida por histología (23) que conserva una similitud importante con su tejido de origen. Existen dos variantes del CDT: el carcinoma papilar y el carcinoma folicular. Definición operacional: carcinoma papilar o carcinoma folicular según reporte histológico.
2. Patología benigna de tiroides: cualquier patología tiroidea que no conlleva malignidad. Se tomaron como patología tiroidea benigna a todos aquellos pacientes en quienes el estudio histológico reportó patología tiroidea benigna.

Variable dependiente:

1. Concentraciones séricas de la hormona estimulante de la tiroides (TSH): hormona glucoproteica secretada por la adenohipófisis, encargada de regular la producción de tiroxina (T4) y triyodotironina (T3). Las concentraciones séricas de la TSH son utilizadas para evaluar el estado tiroideo. Definición operacional: 1.5 mUI/ml y 2.5 mUI/ml.

## **VI. Métodos para la recolección de la información**

Primeramente, se realizó una búsqueda de los pacientes diagnosticados y manejados por CDT y patología benigna de tiroides en los censos de la consulta externa del servicio de endocrinología y ESDOMED del Hospital Nacional Rosales. Se anotó el nombre y número de expediente de cada paciente, los cuales fueron utilizados posteriormente para ubicar su expediente clínico. Los expedientes clínicos fueron proporcionados por el personal de Archivo del Hospital Nacional Rosales. Una vez obtenidos los expedientes clínicos, estos fueron revisados con el objetivo de determinar si cumplían con todos los criterios de inclusión del estudio y no presentaban ningún criterio de exclusión. Asimismo, se utilizó el nombre y número de expediente de cada paciente para ubicar los reportes histológicos, los cuales fueron proporcionados por el Departamento de Patología del Hospital Nacional Rosales para confirmar la presencia de CDT o patología tiroidea benigna. En los casos incluidos finalmente en el estudio se recolectó la siguiente información:

*Variables demográficas:*

1. Edad del paciente al momento del diagnóstico de patología tiroidea
2. Sexo
3. Procedencia

*Variables del estudio:*

### **Concentraciones séricas de la TSH y fecha de toma.**

Se recolectaron las concentraciones séricas de la TSH reportadas previo a la realización de la cirugía tiroidea. Se tomó como tiempo mínimo un día y como tiempo máximo un año entre la toma de la TSH y el diagnóstico histológico. Si el período entre la toma de la TSH y el diagnóstico histológico excedía un año, dicho valor de la TSH fue excluido del estudio. En caso de existir más de un valor de la TSH reportado en el período de un año previo a la realización de la cirugía tiroidea, se incluyó en el estudio al valor más reciente. En caso de que el paciente hubiera estado recibiendo tratamiento con Levotiroxina durante la medición de la TSH, se recolectó el último valor de la TSH previo al inicio del tratamiento con Levotiroxina, independientemente del tiempo transcurrido entre la toma de la TSH y el diagnóstico histológico. En caso de que el paciente hubiera estado recibiendo tratamiento con Levotiroxina de forma intermitente, se comprobó que hubieran transcurrido un mínimo de 6 semanas desde la última dosis de Levotiroxina antes de recolectar dicho valor de la TSH. Se eligió este período de tiempo debido a que el tiempo que debe transcurrir para que la TSH sérica vuelva a la normalidad después de la última dosis de Levotiroxina es de aproximadamente 6 semanas (24).

En la primera determinación de la sensibilidad, especificidad, el valor predictivo positivo y el valor predictivo negativo de la TSH en relación con el CDT se estableció como límite una concentración sérica de la TSH de 1.5 mUI/ml para diferenciar a los casos positivos de los negativos, mientras que en la segunda determinación se estableció una concentración sérica de la TSH de 2.5 mUI/ml. Se consideraron como positivos todos aquellos casos en los cuales las concentraciones séricas de la TSH eran mayores al límite establecido para cada determinación, y como negativos todos aquellos casos en los cuales las concentraciones séricas de la TSH eran menores al límite establecido para cada determinación. Además de recolectar las concentraciones séricas de la TSH, se recolectaron también las concentraciones séricas de T3 y T4 que aparecían en el reporte de la TSH.

### **Evidencia histológica del CDT o patología tiroidea benigna y fecha de diagnóstico**

La prueba de oro utilizada para determinar a los pacientes con CDT y patología tiroidea benigna fue el reporte histológico. En caso de que al paciente se le hubiesen realizado varias

cirugías tiroideas, se incluyó en el estudio el reporte histológico de la primera cirugía tiroidea realizada.

La información de cada expediente clínico fue recolectada en un formulario de recolección de datos (FRD) prediseñado por el autor (ver anexos), en el cual se anotaron las iniciales del nombre y número de expediente de cada paciente junto con las variables mencionadas anteriormente. Se utilizó un FRD por paciente. Una vez recolectada la información, esta fue tabulada e incorporada a la base de datos del estudio. Además de recolectar dicha información, también se recolectó información sobre el número de expedientes analizados inicialmente para inclusión en el estudio, el número de expedientes excluidos del estudio por cumplimiento de algún criterio de exclusión y el número de expedientes incluidos finalmente en el estudio.

## ANÁLISIS DE LA INFORMACIÓN

---

La información fue analizada de la siguiente forma:

### *Variables demográficas*

1. Edad: se estimó la media y desviación estándar (ver abajo) de la edad de los pacientes en ambos grupos de pacientes.
2. Sexo: se estimó la proporción de pacientes según el sexo en ambos grupos de pacientes.
3. Procedencia: se determinó la distribución de los pacientes incluidos en el estudio según el departamento de donde procedían.

### *Variables del estudio*

**Sensibilidad (S):** definida como la probabilidad de que para un sujeto enfermo se obtenga un resultado positivo en el test (25). En este estudio, se definió sensibilidad como la probabilidad de que las concentraciones séricas de la TSH se encontraran arriba de 1.5 mUI/ml y 2.5 mUI/ml en los pacientes con CDT.

$$S = \frac{VP}{VP + FN}$$

VP = Verdaderos positivos, definidos como aquellos casos clasificados correctamente como enfermos por una prueba diagnóstica.

FN = Falsos negativos, definidos como aquellos casos clasificados como sanos de forma incorrecta por una prueba diagnóstica.

**Especificidad (E):** definida como la probabilidad de que para un sujeto sano se obtenga un resultado negativo en el test (25). En este estudio, se definió especificidad como la probabilidad de que las concentraciones séricas de la TSH se encontraran abajo de 1.5 mUI/ml y 2.5 mUI/ml en los pacientes con patología tiroidea benigna.

$$E = \frac{VN}{VN + FP}$$

VN = Verdaderos negativos, definidos como aquellos casos clasificados como sanos de forma correcta por una prueba diagnóstica.

FP = Falsos positivos, definidos como aquellos casos clasificados incorrectamente como enfermos por una prueba diagnóstica.

**Valor predictivo positivo (VPP):** definido como la probabilidad de padecer la enfermedad si se obtiene un resultado positivo en el test (25). En este estudio, se definió valor predictivo positivo como la probabilidad de tener carcinoma diferenciado de tiroides cuando las concentraciones séricas de la TSH fueran iguales o mayores a 1.5 mUI/ml y 2.5 mUI/ml. Se estimó a partir de la proporción de pacientes con concentraciones elevadas de la TSH que resultaron tener CDT:

$$VPP = \frac{VP}{VP + FP}$$

VP = Verdaderos positivos, definidos como aquellos casos clasificados correctamente como enfermos por una prueba diagnóstica.

FP = Falsos positivos, definidos como aquellos casos clasificados incorrectamente como enfermos por una prueba diagnóstica.

**Valor predictivo negativo (VPN):** definido como la probabilidad de que un sujeto esté realmente sano cuando el resultado de la prueba es negativo (25). En este estudio, se definió valor predictivo negativo como la probabilidad de tener cualquier tipo de patología tiroidea benigna cuando las concentraciones séricas de la TSH se encontraran abajo de 1.5 mUI/ml y 2.5 mUI/ml. Se estimó dividiendo el número de pacientes con patología tiroidea benigna entre el total de pacientes con una concentración sérica de la TSH menor a los valores mencionados anteriormente:

$$VPN = \frac{VN}{VN + FN}$$

VN = Verdaderos negativos, definidos como aquellos casos clasificados como sanos de forma correcta por una prueba diagnóstica.

FN = Falsos negativos, definidos como aquellos casos clasificados como sanos de forma incorrecta por una prueba diagnóstica.

*Primera determinación en base a una concentración sérica de la TSH igual a 1.5 mUI/ml*

- Verdaderos Positivos (VP): aquellos casos con CDT y una concentración sérica de la TSH igual o mayor a 1.5 mUI/ml.
- Falsos Positivos (FP): aquellos casos con patología tiroidea benigna y una concentración sérica de la TSH igual o mayor a 1.5 mUI/ml.
- Verdaderos Negativos (VN): aquellos casos con patología tiroidea benigna y una concentración sérica de la TSH menor a 1.5 mUI/ml.
- Falsos Negativos (FN): aquellos casos con CDT y una concentración sérica de la TSH menor a 1.5 mUI/ml.

*Segunda determinación en base a una concentración sérica de la TSH igual a 2.5 mUI/ml*

- Verdaderos Positivos (VP): aquellos casos con CDT y una concentración sérica de la TSH igual o mayor a 2.5 mUI/ml.
- Falsos Positivos (FP): aquellos casos con patología tiroidea benigna y una concentración sérica de la TSH igual o mayor a 2.5 mUI/ml.
- Verdaderos Negativos (VN): aquellos casos con patología tiroidea benigna y una concentración sérica de la TSH menor a 2.5 mUI/ml.
- Falsos Negativos (FN): aquellos casos con CDT y una concentración sérica de la TSH menor a 2.5 mUI/ml.



Por cada uno de los valores estimados de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo, se calculó el intervalo de confianza al 95%.

**Prevalencia (P):** definida como la proporción de individuos de una población que padecen una enfermedad en un momento o período de tiempo determinado (25).

$$P = \frac{\text{Número de pacientes con la enfermedad en un momento dado}}{\text{Total de población en ese momento}}$$

**Prevalencia de las diferentes variantes de CDT:** se definió como la proporción de pacientes con CDT que presentaron cada una de las diferentes variantes de dicha patología. Se estimó dividiendo el número de pacientes con carcinoma papilar o carcinoma folicular entre el número de pacientes con CDT.

$$P = \frac{\text{Número de pacientes con carcinoma papilar o carcinoma folicular}}{\text{Número de pacientes con CDT}}$$

**Prevalencia del CDT en los diferentes rangos de la TSH:** se definió como la proporción de pacientes con CDT cuyas concentraciones séricas de la TSH se encontraban dentro de un rango determinado. Se estimó dividiendo el número de pacientes con CDT cuyas concentraciones séricas de la TSH se encontraban dentro de un rango determinado entre el número total de pacientes cuyas concentraciones séricas de la TSH se encontraban dentro de dicho rango.

$$P = \frac{\text{Número de pacientes con CDT con valores de TSH dentro de un rango determinado}}{\text{Número total de pacientes con valores de TSH dentro de dicho rango}}$$

Se estimó la prevalencia del CDT en los pacientes con concentraciones séricas de la TSH abajo del rango normal (<0.4 mUI/mL) así como en los pacientes con concentraciones séricas de la TSH arriba del rango normal (>4.2 mUI/mL). Asimismo, se dividió el rango normal de la TSH (0.4-4.2 mUI/mL) en terciles: 0.4-1.66 mUI/mL, 1.67-2.93 mUI/mL y 2.94-4.2 mUI/mL y se estimó la prevalencia del CDT en cada uno de los terciles. Se comparó la prevalencia del CDT entre un rango de la TSH y el siguiente utilizando la prueba exacta de Fisher, considerándose un valor de P <0.05 como estadísticamente significativo.

**Media (X):** definida como la suma de todos los valores de una variable dividida entre el número total de datos de los que se dispone (26).

$$X = \frac{\text{Sumatoria de todos los valores de una variable}}{\text{Número total de datos de dicha variable de los que se dispone}}$$

**Media de la TSH:** se definió como la suma de todos los valores de la TSH entre el número total de valores de la TSH disponibles. Se determinaron la media del TSH de los pacientes con CDT y la media del TSH de los pacientes con patología tiroidea benigna.

$$X = \frac{\text{Sumatoria de todos los valores de TSH}}{\text{Número total de valores de TSH de los que se dispone}}$$

Se comparó la media de las concentraciones séricas de la TSH entre los pacientes con patología tiroidea benigna y los pacientes con CDT utilizando la prueba t de Student, considerándose un valor de P <0.05 como estadísticamente significativo.

**Desviación estándar:** definida como la medida que informa sobre la media de distancias que tienen los datos respecto de su media aritmética (26).

$$\sigma = \sqrt{\frac{\sum (x_i - m)^2}{n-1}}$$

$\Sigma$  = símbolo de sumatoria

$x_i$  = cada valor individual del grupo de datos

$m$  = media de todos los valores del grupo de datos

$n$  = número total de valores del grupo de datos

Se estimó la desviación estándar de la media de las concentraciones séricas de la TSH de los pacientes con CDT y los pacientes con patología tiroidea benigna.

Además de lo mencionado anteriormente, se estimó lo siguiente:

1. El tiempo promedio entre la toma de la TSH y el diagnóstico histológico: se estimó la media en ambos grupos de pacientes, las cuales fueron comparadas posteriormente utilizando la prueba t de Student considerándose un valor de  $P < 0.05$  como estadísticamente significativo.
2. La procedencia de los exámenes de laboratorio incluidos en el estudio: se estimó la proporción de exámenes procedentes de cada laboratorio en ambos grupos de pacientes.
3. La prevalencia de los diferentes tipos de patología tiroidea benigna: se estimó dividiendo el número de pacientes que presentaban cada tipo de patología tiroidea benigna entre el número total de pacientes con patología tiroidea benigna.
4. La prevalencia de los diferentes patrones de función tiroidea observados: se estimó dividiendo el número de pacientes de un grupo determinado que presentaban un patrón de función tiroidea específico entre el número total de pacientes de dicho grupo.

El análisis estadístico de todos los datos fue realizado utilizando el programa SPSS versión 15 y el programa "SISA Statistical Analysis".

### **CONSIDERACIONES ÉTICAS**

---

Este estudio fue desarrollado bajo los lineamientos de la Declaración de Helsinki versión 2000. Se cumplieron con los principios de las Buenas Prácticas Clínicas: Documento de las Américas (27). El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de Investigación Clínica del Hospital Nacional Rosales previo a su desarrollo. Se solicitó omisión del consentimiento informado por ser un estudio retrospectivo y de base documental.

## RESULTADOS

---

De un total de 561 expedientes clínicos correspondientes a los pacientes manejados en la clínica de tiroides durante el tiempo comprendido por el estudio, se encontraron 429 expedientes, los cuales fueron entregados para revisión (ver anexos). De los expedientes revisados, se encontraron 154 casos de CDT, de los cuales fueron excluidos 43 por falta de una TSH pre-quirúrgica o una TSH pre-quirúrgica no confiable (no cumplían con los requisitos establecidos en cuanto a la procedencia o generación del ensayo), 18 por no contar con un reporte histológico confiable y 4 por tratarse de carcinoma indiferenciado de tiroides, incluyéndose finalmente 89 casos de CDT.

Por cada caso de CDT se incluyó un caso de patología tiroidea benigna, los cuales fueron elegidos aleatoriamente utilizando el programa Microsoft Office Excel 2007.

Se revisaron 128 casos de patología tiroidea benigna, 23 de los cuales fueron excluidos por falta de una TSH pre-quirúrgica o una TSH pre-quirúrgica no confiable, 10 porque los pacientes estaban siendo tratados con Levotiroxina y no se encontró un valor de la TSH previo al inicio de dicho tratamiento y 6 por no contar con un reporte histológico confiable, incluyéndose finalmente 89 casos de patología tiroidea benigna.

### *Características de los pacientes incluidos en el estudio*

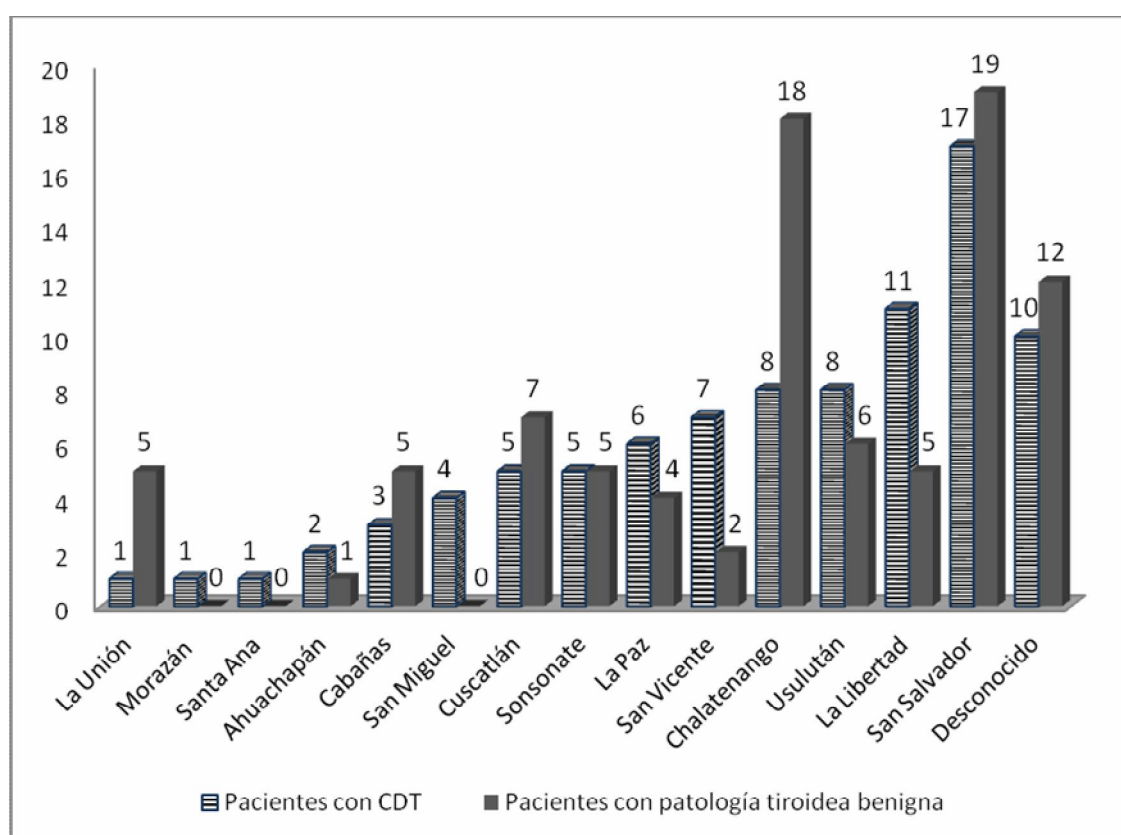
De los 178 casos incluidos finalmente en el estudio, la edad promedio de los pacientes con CDT fue de  $50.46 \pm 14.93$  años y de  $51.96 \pm 13.07$  años en los pacientes con patología tiroidea benigna. Se encontró un predominio del sexo femenino tanto en los pacientes con CDT como en los pacientes con patología tiroidea benigna, observándose una proporción similar en ambos grupos de pacientes (ver cuadro 1).

**Cuadro 1. Distribución de los pacientes incluidos en el estudio según sexo**

Sexo	Pacientes con CDT	Pacientes con patología tiroidea benigna
Femenino	82 (92%)	85 (96%)
Masculino	7 (8%)	4 (4%)

Los pacientes con CDT provenían principalmente de San Salvador y La Libertad mientras que los pacientes con patología tiroidea benigna provenían principalmente de San Salvador y Chalatenango. Se observó que los pacientes con CDT provenían de un mayor número de departamentos que los pacientes con patología tiroidea benigna (ver gráfico 1). En ambos grupos existió un número comparable de pacientes en quienes no se pudo documentar la procedencia por falta de información.

**Gráfico 1. Distribución de los pacientes incluidos en el estudio según procedencia**



El tiempo promedio entre la toma de la TSH y el diagnóstico histológico en los pacientes con CDT fue de 19.49 semanas y de 22.74 semanas en los pacientes con patología tiroidea benigna. No se encontró una diferencia estadísticamente significativa en esta variable entre ambos grupos de pacientes ( $P = 0.66$ ). En cuanto a la procedencia de los exámenes de laboratorio, la mayor parte de los exámenes en ambos grupos de pacientes provenían del laboratorio clínico del Hospital Nacional Rosales y en menor cantidad del laboratorio clínico Tecnolab. Únicamente en

dos pacientes con CDT y en un paciente con patología tiroidea benigna los exámenes provenían de otros laboratorios tomados como confiables por el estudio (ver cuadro 2).

**Cuadro 2. Procedencia de los exámenes de laboratorio de los pacientes incluidos en el estudio**

Laboratorio clínico	Pacientes con patología tiroidea benigna	Pacientes con CDT
Hospital Nacional Rosales	79 (89%)	70 (79%)
Tecnolab	9 (10%)	17 (19%)
Laboratorio Medico Central	1 (1%)	1 (1%)
Laboratorio Clínico Pérez	0	1 (1%)

El patrón de función tiroidea predominante, tanto en los pacientes con CDT como en los pacientes con patología tiroidea benigna fue de una TSH normal con las hormonas tiroideas dentro de los límites normales. En los pacientes con CDT también se observó cierto predominio del patrón de una TSH elevada con las hormonas tiroideas dentro de los límites normales, lo cual podría reflejar un hipotiroidismo subclínico. Además, se observó en menor grado el patrón de una TSH normal con una T3 baja, lo cual podría indicar un síndrome del eutiroideo enfermo. Aparte de los ya mencionados, también se observaron otros patrones aislados de la función tiroidea (ver cuadro 3).

**Cuadro 3. Patrones de función tiroidea en los pacientes con CDT**

Patrones de función tiroidea en pacientes con CDT	Número de casos
TSH normal, HT normales	57 (64%)
TSH elevada, HT normales	12 (13%)
TSH normal, T3 baja	7 (8%)
TSH baja, HT normales	4 (5%)
Otros	9 (10%)

En los pacientes con patología tiroidea benigna, además del patrón ya mencionado, se observó cierto predominio de una TSH baja con hormonas tiroideas dentro de los límites normales, lo cual podría reflejar un hipertiroidismo subclínico. Además, se observó en menor

grado el patrón de una TSH baja con hormonas tiroideas elevadas, lo cual podría indicar un hipertiroidismo clínico. Al igual que en los pacientes con CDT, también se observaron otros patrones aislados de la función tiroidea (ver cuadro 4).

**Cuadro 4. Patrones de función tiroidea en pacientes con patología tiroidea benigna**

Patrones de función tiroidea en pacientes con patología tiroidea benigna	Número de casos
TSH normal, HT normales	53 (60%)
TSH baja, HT normales	19 (21%)
TSH baja, HT elevadas	5 (6%)
Otros	12 (13%)

*TSH como predictor de malignidad tiroidea*

Para la determinación del valor predictivo de la TSH en relación con el CDT se realizaron dos determinaciones. En la primera determinación, en la cual se estableció un valor de la TSH de 1.5 mUI/ml como límite para separar a los casos positivos de los negativos, se obtuvieron los siguientes resultados:

**Cuadro 5. Determinación de casos positivos y negativos utilizando un valor de la TSH = 1.5 mUI/ml en relación con el CDT**

	TSH < 1.5 mUI/ml	TSH > 1.5 mUI/ml
CDT	27	62
PTB*	70	19

\* Pacientes con patología tiroidea benigna

Se estimó una **sensibilidad del 69.6%** (IC 58.8%-78.7%), una **especificidad del 78.6%** (IC 68.4%-86.3%), un **valor predictivo positivo del 76.5%** (IC 65.5%-84.9%) y un **valor predictivo negativo del 72.2%** (IC 61.9%-80.5%) de la TSH en relación con el CDT al establecerse un valor de 1.5 mUI/ml para separar a los casos positivos de los negativos. En la segunda determinación, en la



cual se estableció un valor de la TSH de 2.5 mUI/ml como límite para separar a los casos positivos de los negativos, se obtuvieron los siguientes resultados:

**Cuadro 6. Determinación de casos positivos y negativos utilizando un valor de la TSH = 2.5 mUI/ml en relación con el CDT**

	TSH < 2.5 mUI/ml	TSH > 2.5 mUI/ml
CDT	57	32
PTB*	80	9

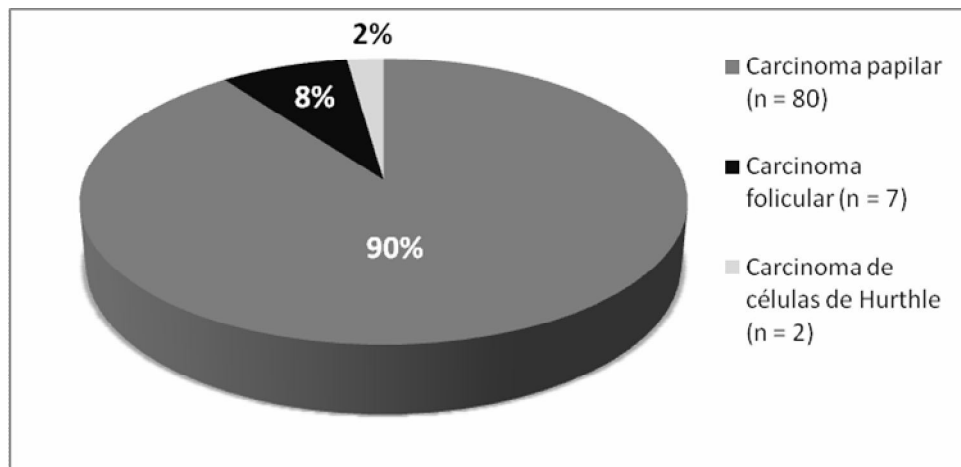
\* Pacientes con patología tiroidea benigna

Se calculó una **sensibilidad del 35.9%** (IC 26.2%-46.8%), una **especificidad del 89.8%** (IC 81.2%-94.9%), un **valor predictivo positivo del 78%** (61.9%-88.8%) y un **valor predictivo negativo del 58.4%** (IC 49.6%-66.6%) de la TSH en relación con el CDT al establecerse un valor de 2.5 mUI/ml para separar a los casos positivos de los negativos.

#### *Prevalencia de las diferentes variantes del CDT*

De los casos de CDT incluidos en el estudio, se encontró una mayor prevalencia de carcinoma papilar de tiroides, seguido de carcinoma folicular de tiroides y finalmente de carcinoma de células de Hurthle (ver gráfico 2).

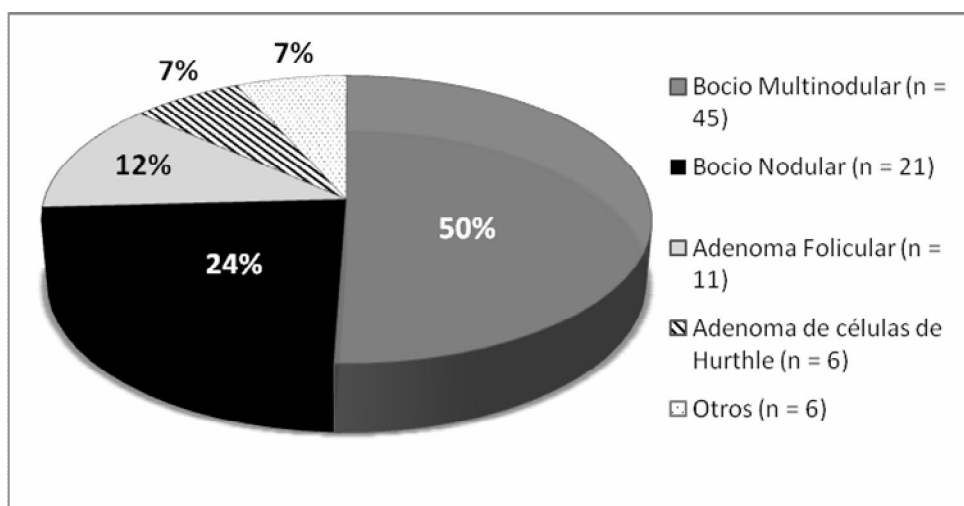
**Gráfico 2. Prevalencia de las diferentes variantes del CDT**



### *Prevalencia de los diferentes tipos de patología tiroidea benigna*

De los casos de patología tiroidea benigna incluidos en el estudio, se encontró una mayor prevalencia de Bocio Multinodular, seguido de Bocio Nodular, Adenoma Folicular, Adenoma de células de Hurthle y otros tipos de patología tiroidea benigna, entre los cuales se encontró un caso de Tiroiditis de Hashimoto, un caso de Bocio Coloide, un caso de Bocio con degeneración quística, un caso de Adenoma del lóbulo tiroideo izquierdo, un caso de Tiroides Ectópico de cuello y un caso de Quiste Branquial (ver gráfico 3).

**Gráfico 3. Prevalencia de los diferentes tipos de patología tiroidea benigna**

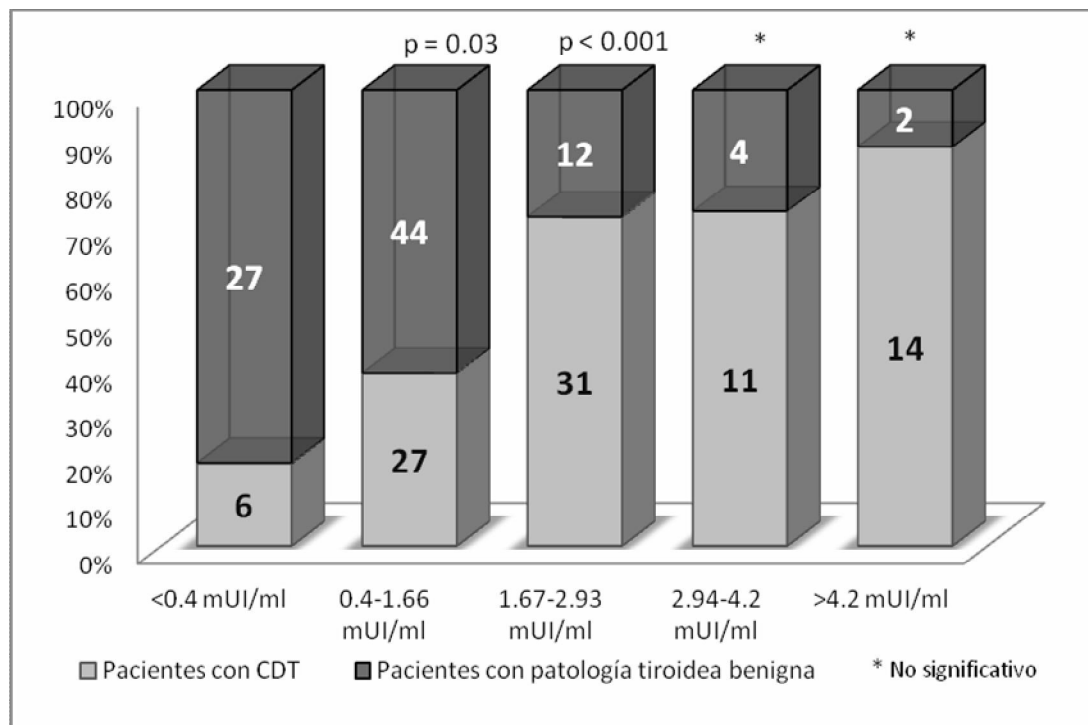


### *Prevalencia del CDT en los diferentes rangos de la TSH*

Se determinó la prevalencia del CDT en los diferentes rangos de la TSH. Se observó una menor prevalencia del CDT en el rango de la TSH inferior al normal ( $< 0.4$  mUI/ml) y una mayor prevalencia del CDT en el rango de la TSH superior al normal ( $> 4.2$  mUI/ml). Se observó además una mayor prevalencia del CDT en los límites superiores del rango normal de la TSH en comparación con los límites inferiores, encontrándose una relación proporcional entre las concentraciones séricas de la TSH y la prevalencia del CDT en dicho rango (ver gráfico 4). Se observó una diferencia estadísticamente significativa al comparar la prevalencia del CDT en dos rangos de la TSH: 1) el rango inferior al normal con el tercil inferior del rango normal ( $p = 0.03$ ) y 2)

el tercil inferior del rango normal con el tercil medio del rango normal ( $p < 0.001$ ). Por lo tanto, se rechaza la hipótesis nula de que no existe una relación proporcional entre la prevalencia del CDT y las concentraciones séricas de la TSH.

**Gráfico 4. Prevalencia del CDT en los diferentes rangos de la TSH**



#### *Concentraciones séricas promedio de la TSH*

Los valores promedio de la TSH en los pacientes con CDT fueron considerablemente mayores que los valores promedio de la TSH en los pacientes con patología tiroidea benigna. Se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre ambos valores, con un valor de  $P < 0.001$  (ver cuadro 7). Por lo tanto, se rechaza la hipótesis nula de que no existe una diferencia entre los valores promedio de la TSH de los pacientes con patología tiroidea benigna y los pacientes con CDT.

**Cuadro 7. Comparación de los valores promedio de la TSH entre los pacientes con CDT y los pacientes con patología tiroidea benigna**

	Pacientes con CDT	Pacientes con patología tiroidea benigna	Valor de P
<b>Media del TSH</b>	2.71 ± 2.6 mUI/ml	1.04 ± 1.12 mUI/ml	P < 0.001

## DISCUSIÓN

---

### *Características de los pacientes incluidos en el estudio*

La población incluida en el estudio posee características bastante homogéneas lo cual es una ventaja ya que posibilita la comparación entre los dos grupos de pacientes, aquellos manejados por carcinoma diferenciado de tiroides y aquellos manejados por patología tiroidea benigna, sin existir mayores diferencias más que aquellas que pretenden ser comparadas por el estudio. La edad promedio en ambos grupos de pacientes fue muy similar ( $50.46 \pm 14.93$  años en los pacientes con CDT y de  $51.96 \pm 13.07$  años en los pacientes con patología tiroidea benigna). Ambos grupos contaron con un número similar de pacientes de cada sexo (ver cuadro 1), observándose un gran predominio del sexo femenino lo cual es compatible con la literatura (20, 22). En ambos grupos, la mayor parte de pacientes provenían de San Salvador (ver gráfico 1), lo cual es algo esperado ya que el hospital donde se desarrolla el estudio está ubicado en dicho departamento siendo éste uno de los centros que atienden a la población de la zona. La distribución de los pacientes según procedencia varió para el resto de los departamentos para cada uno de los grupos. De particular interés es el hecho que un número considerable de pacientes tratados por patología tiroidea benigna provenían de Chalatenango, mientras que un número considerable de pacientes tratados por CDT provenían de La Libertad (ver gráfico 1). Se desconoce la verdadera razón de dichos resultados, sin embargo, se sabe que la Clínica de Tiroides del Hospital Nacional Rosales es un centro de referencia de pacientes con cáncer de tiroides de varios hospitales del país, entre los cuales se encuentran principalmente algunos del departamento de La Libertad. Por otra parte, la mayor proporción de pacientes con patología tiroidea benigna provenientes del departamento de Chalatenango pudiera explicarse por la deficiencia de yodo endémica de la zona (28, 29). En cuanto al resto de los departamentos, la distribución de los pacientes fue similar en ambos grupos. También de interés es el hecho que se observó una mayor distribución departamental de los pacientes con CDT en comparación con los pacientes con patología tiroidea benigna (ver gráfico 1), lo cual podría deberse a que condiciones como el cáncer de tiroides tienden a ser referidas a centros de tercer nivel como lo es el Hospital Nacional Rosales, a diferencia de condiciones como los diferentes tipos de patología tiroidea benigna las cuales usualmente son manejadas en centros de segundo nivel u otras instituciones.

La diferencia en el tiempo promedio entre la toma de la TSH y el diagnóstico histológico entre ambos grupos de pacientes fue de aproximadamente 3 semanas, lo cual no es

estadísticamente significativo. En ambos grupos, la mayoría de los exámenes de laboratorio provenían del laboratorio clínico del Hospital Nacional Rosales y en menor número del laboratorio TecnoLab (ver cuadro 2). Se conoce que la capacidad para cuantificar con exactitud las concentraciones séricas de la TSH depende del método utilizado y dicho método puede diferir según el laboratorio clínico donde sean procesados los resultados, lo cual significa que las concentraciones séricas reportadas de la TSH pueden variar considerablemente según el laboratorio de donde provengan los resultados (30). En este estudio, aproximadamente un 80% de los exámenes de los pacientes con CDT y aproximadamente un 90% de los exámenes de los pacientes con patología tiroidea benigna provenían del mismo laboratorio clínico (el laboratorio del Hospital Nacional Rosales), controlando así esta variable. Todos los exámenes incluidos en el estudio fueron de segunda o tercera generación. La diferencia entre los ensayos de segunda y tercera generación de la TSH radica en que los ensayos de tercera generación tienen una mejor capacidad para separar los valores normales de la TSH de los suprimidos, confiriéndoles una mayor utilidad al evaluar estados de supresión de la TSH como hipertiroidismo o terapia supresiva con levotiroxina (31). Sin embargo, con el propósito de evaluar concentraciones séricas de la TSH mayores o menores a 1.5 mUI/ml y 2.5 mUI/ml, valores que fueron establecidos en el estudio para separar a los casos positivos de los negativos, no existe una diferencia considerable entre los ensayos de segunda y tercera generación.

#### *TSH como predictor de malignidad tiroidea*

En este estudio se encontró que la TSH puede ser utilizada para predecir la existencia del CDT. Este es el primer estudio del conocimiento del autor en determinar la sensibilidad, especificidad, el valor predictivo positivo y el valor predictivo negativo de dos valores específicos de la TSH en relación con el CDT. En este estudio, la probabilidad de que la TSH sérica fuera igual o mayor a 1.5 mUI/ml en los pacientes con CDT fue del 69.6%, mientras que la probabilidad de que la TSH sérica fuera menor a 1.5 mUI/ml en los pacientes con patología tiroidea benigna fue del 78.6%. Esto indica que en el 30.4% de los pacientes con CDT se reportó una TSH sérica menor a 1.5 mUI/ml, mientras que en un 21.4% de los pacientes con patología tiroidea benigna se reportó una TSH sérica igual o mayor a 1.5 mUI/ml. En relación al valor predictivo de la TSH sérica cuando las concentraciones séricas eran iguales a 1.5 mUI/ml, se encontró que la probabilidad de padecer CDT es del 76.5% en los pacientes con una TSH sérica igual o mayor a 1.5 mUI/ml, mientras que la

probabilidad de padecer cualquier tipo de patología tiroidea benigna con una TSH sérica menor a 1.5 mUI/ml se estimó en 72.2%. Estos resultados concuerdan con los resultados de Haymart *et al.*, quienes encontraron una verosimilitud para malignidad considerablemente mayor en los pacientes con una TSH sérica igual a 1.40 mUI/ml en comparación con los pacientes con concentraciones séricas menores (22). Asimismo, Polyzos *et al.* encontraron una mayor prevalencia de CDT en los pacientes con concentraciones séricas de la TSH mayores de 1.5 mUI/ml en comparación con los pacientes con concentraciones séricas menores (21).

Por otra parte, la sensibilidad cuando se tomó como límite una concentración sérica de la TSH de 2.5 mUI/ml para separar a los casos positivos de los negativos fue únicamente del 35.9% mientras que la especificidad fue del 89.8%. Esto indica que la probabilidad de que se reporte una TSH menor a 2.5 mUI/ml en los pacientes con CDT es mucho mayor a que se reporte una TSH igual o mayor a dicho valor, lo cual se deba probablemente a que en la distribución normal de los valores de la TSH, la mayoría de los valores se encuentran en el centro del rango normal y 2.5 mUI/ml está más allá del centro (30). Mientras tanto, la probabilidad de que se reporte una TSH igual o mayor a 2.5 mUI/ml en un paciente con patología tiroidea benigna es muy baja, únicamente del 10.2%. Ahora bien, es importante mencionar que el 64% de los pacientes con CDT y el 60% de los pacientes con patología tiroidea benigna se encontraban eutiroideos al momento de medir la TSH. Un cambio en la proporción de pacientes con función tiroidea normal cambiaría la distribución de los valores de la TSH en ambos grupos de pacientes, provocando un cambio en los resultados del estudio ya que alteraría la proporción de casos positivos y negativos. En cuanto al valor predictivo de la TSH cuando las concentraciones séricas son iguales a 2.5 mUI/ml, se encontró que la probabilidad de padecer CDT es del 78%, mientras que la probabilidad de padecer cualquier tipo de patología tiroidea benigna cuando la TSH se encuentra debajo de dicho valor disminuye hasta 58.4%. Esto indica que al establecerse un valor de la TSH de 2.5 mUI/ml para separar a los casos positivos de los negativos, la probabilidad de padecer CDT es bastante similar a cuando se establece el valor predictivo de TSH en 1.5 mUI/ml, debido a que el número de casos con patología tiroidea benigna con una TSH igual o mayor a 2.5 mUI/ml es bastante reducido (disminuyen los falsos positivos). Sin embargo, aumentan el número de casos de CDT excluidos, es decir, el número de falsos negativos. De hecho, en este estudio se excluyeron 30 casos de CDT con concentraciones séricas de la TSH entre 1.5 y 2.49 mUI/ml al establecer el valor de 2.5 mUI/ml como predictor de malignidad (lo cual también afecta la sensibilidad de la prueba).

Se considera que el valor predictivo de la TSH en relación con el CDT estimado en el estudio es bastante elevado debido a que la prevalencia del CDT en el estudio fue del 50%, ya que por cada caso de CDT se incluyó un caso de patología tiroidea benigna. Sin embargo, el valor predictivo estimado en el estudio no puede o debe extrapolarse a la práctica clínica. Esto se debe a que la prevalencia afecta directamente el valor predictivo: entre mayor sea la prevalencia mayor será el valor predictivo y viceversa. En este caso, con una prevalencia del 50% el mayor valor predictivo positivo alcanzado es del 78% mientras que el mayor valor predictivo negativo alcanzado es del 72%. Sin embargo, en la población en general la prevalencia del CDT es de aproximadamente un 1% (4), por lo cual se considera que el valor predictivo resultante fuera considerablemente bajo. Ahora bien, el efecto de una prevalencia baja sobre el valor predictivo se contrarresta si la sensibilidad y especificidad de la prueba son bastante elevadas. Sin embargo, en este caso la mayor sensibilidad es del 69% mientras que la mayor especificidad es del 89%, lo cual indica que tanto la sensibilidad como la especificidad no son lo suficientemente elevadas como para contrarrestar el efecto de una prevalencia baja sobre el valor predictivo.

Se considera que los valores de la TSH estudiados no deben ser utilizados como predictores de malignidad tiroidea por si solos. El hecho que el valor predictivo positivo y negativo de la TSH en relación con el CDT sean mayores al 50% en ambas determinaciones indica que existe una probabilidad mayor al azar de estar presente el CDT cuando los valores séricos de la TSH son iguales o mayores a los estudiados y una probabilidad mayor al azar de estar presente cualquier tipo de patología tiroidea benigna cuando los valores séricos de TSH son menores a los estudiados. Lo mismo sucede en el caso de la especificidad, mientras que la sensibilidad de la TSH en relación con el CDT en la segunda determinación es menor al 50% debido a que en la mayoría de los pacientes con CDT se reportan concentraciones séricas de la TSH menores a 2.5 mUI/ml. Sin embargo, el hecho de que la sensibilidad, especificidad y los valores predictivos positivo y negativo sean mayores al 50% en la mayoría de los casos no les confiere utilidad clínica, ya que como se mencionó anteriormente en la práctica clínica la prevalencia difiere a la utilizada en el estudio afectando así a los valores predictivos y la sensibilidad y especificidad no son lo suficientemente elevadas como para compensar una prevalencia baja. A esto se le suma el hecho que para poder utilizar la TSH como predictor en la práctica clínica, debería utilizarse el mismo tipo de ensayo para cuantificar las concentraciones de dicha hormona para asegurar una reproducibilidad adecuada, ya que puede existir una gran variabilidad en los resultados reportados al utilizar diferentes tipos de ensayo (31). La estandarización de un mismo ensayo para medir las concentraciones de la TSH



junto con la prueba en sí pueden llegar a tener un costo bastante considerable al compararse con la efectividad de la prueba para predecir el CDT. Las razones expuestas anteriormente también contribuyen a que la utilidad de la TSH sea limitada en relación con el CDT como prueba de tamizaje en la población en general.

Sin embargo, debe tomarse en cuenta la tendencia observada en este estudio de que puede existir una mayor probabilidad de estar presente el CDT cuando las concentraciones séricas de la TSH son iguales o mayores a las estudiadas y una mayor probabilidad de estar presente cualquier tipo de patología tiroidea benigna cuando las concentraciones séricas de la TSH son menores a las estudiadas, especialmente en pacientes con características similares a los pacientes incluidos en el estudio. Aunque la prevalencia real del CDT diste de ser la prevalencia del estudio, la prevalencia de dicha condición suele ser mucho mayor en centros de tercer nivel capacitados para manejar este tipo de condiciones, como es el Hospital Nacional Rosales, en comparación con la prevalencia del CDT en la población en general. Además, podrían estudiarse la utilización de la TSH sérica en conjunto con otros parámetros clínicos y de laboratorio para identificar a aquellos pacientes que puedan requerir una mayor investigación clínica o intervención quirúrgica. Por ejemplo, aquellos pacientes con patología tiroidea manejados en un centro de tercer nivel en quienes se reporte una citología tiroidea negativa a malignidad, sin embargo las concentraciones séricas de la TSH se reporten elevadas a pesar de existir una función tiroidea normal.

#### *Prevalencia de las diferentes variantes del CDT*

En cuanto a la prevalencia de las diferentes variantes del CDT, se encontró una prevalencia del carcinoma papilar del 90% y una prevalencia del carcinoma folicular del 8%. El 2% restante correspondió al carcinoma de células de Hurthle, un subtipo del carcinoma folicular (ver gráfico 2). Estos resultados están en línea con la prevalencia de las diferentes variantes del CDT a nivel mundial, la cual puede ser entre 50-90% para el carcinoma papilar y el porcentaje restante para el carcinoma folicular (32). En cuanto a la patología tiroidea benigna, el 74% de los casos de patología tiroidea benigna correspondieron a los diferentes tipos de bocio, siendo el Bocio Multinodular el más frecuente, 12% de los casos correspondieron al Adenoma Folicular, 7% al Adenoma de células de Hurthle y el 7% restante a otras patologías tiroideas (ver gráfico 3). En este estudio se incluyeron únicamente a los pacientes que tenían reporte histológico. Las razones más

frecuentes por las cuales los pacientes con patología tiroidea benigna son intervenidos quirúrgicamente son debido a la presencia de síntomas compresivos, por razones estéticas o que la citología tiroidea reporta patología sospechosa a malignidad o probablemente maligna. En estos pacientes que son intervenidos quirúrgicamente usualmente existen diferentes tipos de patología tiroidea benigna en comparación con los pacientes manejados de forma más conservadora. Por lo tanto, lo ideal es comparar los resultados de éste estudio con los resultados de otros estudios en los cuales se hayan incluido de forma exclusiva casos de patología tiroidea benigna manejados quirúrgicamente. En un estudio descriptivo, transversal en 1,038 pacientes intervenidos quirúrgicamente por patología tiroidea de 1992 a 1996 en México se encontró una prevalencia de los diferentes tipos de bocio del 39.1%, siendo el Bocio Nodular el más frecuente, mientras que los diferentes tipos de adenoma representaron el 6.2%, siendo el Adenoma Folicular el más frecuente (33).

#### *Prevalencia del CDT en los diferentes rangos de la TSH*

En cuanto a la prevalencia del CDT en los diferentes rangos de la TSH, se observó una relación proporcional entre las concentraciones séricas de la TSH y la prevalencia del CDT. Se observó la menor prevalencia del CDT cuando las concentraciones séricas de la TSH se encontraban abajo del rango normal (18.2%), mientras que la mayor prevalencia del CDT fue observada cuando las concentraciones séricas de la TSH se encontraban arriba del rango normal (87.5%). Esta relación también se observó dentro del rango normal de la TSH, encontrándose la mayor prevalencia del CDT en el tercil superior de dicho rango (73.3%). Esto se correlaciona con los resultados de Boelaert *et al.* y Haymart *et al.*, quienes observaron una relación proporcional entre las concentraciones séricas de la TSH y la presencia de malignidad tiroidea (20, 22). Sin embargo, la relación proporcional entre las concentraciones séricas de la TSH y la prevalencia del CDT observada en este estudio fue estadísticamente significativa hasta el tercil medio del rango normal de la TSH (1.67-2.93), ya que no se encontró significancia al comparar la prevalencia del CDT del tercil medio con el tercil superior del rango normal de la TSH, o la prevalencia del CDT en el tercil superior del rango normal de la TSH con el rango superior al normal. El mayor número de casos de CDT se encontraron entre el tercil medio y el tercil superior del rango normal (ver gráfico 4), la mayoría de los cuales fueron excluidos al establecer un valor de la TSH de 2.5 mUI/ml como límite para separar a los casos positivos de los negativos, disminuyendo así la sensibilidad de la

prueba. A partir del valor de la TSH de 2.94 mUI/ml únicamente se observaron 6 casos de patología tiroidea benigna, razón por la cual la especificidad llega a ser del 89% cuando la TSH es de 2.5 mUI/ml.

#### *Concentraciones séricas promedio de la TSH*

Se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre las concentraciones séricas promedio de la TSH de los pacientes con CDT y los pacientes con patología tiroidea benigna ( $2.71 \pm 2.6$  mUI/ml vs.  $1.04 \pm 1.12$  mUI/ml,  $P < 0.001$ ). La mayoría de los pacientes incluidos en el estudio, tanto aquellos con CDT como aquellos con patología tiroidea benigna, se encontraban normotiroides (ver cuadro 3 y cuadro 4). Esto indica que las concentraciones séricas promedio de la TSH son mayores en los pacientes con CDT en comparación con los pacientes con patología tiroidea benigna a pesar de que la función tiroidea se encuentre normal. Estos resultados se correlacionan con los hallazgos de Haymart *et al.*, quienes encontraron una diferencia similar entre las concentraciones séricas promedio de la TSH de los pacientes con CDT  $2.5 \pm 0.3$  mUI/L y los pacientes con patología tiroidea benigna  $1.6 \pm 0.1$  mUI/L, siendo la mayoría de éstos pacientes eutiroides (22).

## CONCLUSIONES

---

Tomando en cuenta los resultados del presente estudio y la literatura consultada se concluye lo siguiente:

- **Existe una tendencia a que las concentraciones séricas de la TSH sean mayores en los pacientes con CDT en comparación con los pacientes con patología tiroidea benigna.** Esto se apoya en el hecho que: 1) la prevalencia del carcinoma diferenciado de tiroides incrementa de manera proporcional con las concentraciones séricas de la TSH aún dentro del rango normal y 2) que las concentraciones séricas promedio de la TSH en los pacientes con CDT son mayores que las concentraciones séricas promedio de la TSH en los pacientes con patología tiroidea benigna, aún cuando la función tiroidea es normal.
- **La TSH sérica es un parámetro bioquímico que podría ser utilizado para la predicción del carcinoma diferenciado de tiroides en pacientes con patología tiroidea. Sin embargo, la baja prevalencia del CDT y la falta de una sensibilidad y especificidad adecuadas limita grandemente el uso de la TSH sérica como predictor del CDT en la población en general.** Además, existen otras limitantes tales como el hecho de que debe utilizarse el mismo tipo de ensayo para asegurar una buena reproducibilidad y el costo elevado de la prueba. Ahora bien, el valor predictivo de la TSH sérica en relación con el CDT en centros de tercer nivel, donde la prevalencia del CDT puede llegar a ser considerablemente mayor que en la población en general, es algo que debe estudiarse a mayor profundidad.
- **Se considera que los valores séricos de la TSH investigados en este estudio (1.5 mUI/ml y 2.5 mUI/ml) no son predictores adecuados para la presencia del CDT en la práctica clínica por sí solos.** Sin embargo, la TSH sérica podría ser utilizada en conjunto con otros parámetros clínicos y de laboratorio para identificar a aquellos pacientes que puedan requerir una mayor investigación clínica o intervención quirúrgica. En la práctica clínica, rara vez se utiliza exclusivamente una prueba para evaluar una condición.

## RECOMENDACIONES

---

En base a los resultados obtenidos en el presente estudio se recomienda:

- La realización de otro estudio de investigación que continúe explorando la relación entre las concentraciones séricas de la TSH y el CDT, pero que aborde las limitantes del presente estudio: 1) que sea un estudio de tipo prospectivo para que exista un mayor control sobre las variables a medir, 2) que incluya una mayor población de estudio, idealmente reflejando la prevalencia real del CDT en dicha población, para que pueda estimarse un valor predictivo que pueda ser extrapolado a la práctica clínica en dicha población, 3) que todos los exámenes provengan del mismo laboratorio clínico y que sean ensayos de tercera generación o mayor, 4) medir la TSH sérica en cada paciente antes de que éstos inicien con un tratamiento que altere las concentraciones séricas de la TSH, 5) incluir como variable de medición el tipo de bocio con el objetivo de tener otra variable importante para establecer la probabilidad pre-test en el grupo de pacientes incluidos en el estudio, ya que se conoce que algunos tipos de bocio se encuentran mayormente asociados al desarrollo de malignidad que otros y 6) medir el valor predictivo de la TSH en combinación con otros exámenes como la citología tiroidea, que es un examen ya establecido en la práctica clínica por su elevada habilidad discriminatoria, pero que aún tiene espacio de mejora. El objetivo de un estudio como el descrito fuera investigar la duda que deja este estudio: realmente cuál es el valor predictivo de la TSH en relación con el CDT en un centro donde la prevalencia es elevada y en combinación con otros exámenes.
- Estudiar la relación entre el comportamiento de la TSH con el tiempo y la presencia del CDT. En este estudio, se relacionaron únicamente las concentraciones séricas de la TSH en un momento en el tiempo con la presencia del CDT. Sin embargo, se recomienda medir el comportamiento de la TSH en diferentes puntos del tiempo y determinar si existe una diferencia en este comportamiento en los pacientes que desarrollan CDT y los pacientes que desarrollan patología tiroidea benigna.
- Investigar otros parámetros que puedan contribuir a mejorar el tamizaje y diagnóstico del CDT.

## REFERENCIAS

---

1. Jemal A, Murray T, Ward E, *et al.* American Cancer Society. Cancer Statistics, 2005. CA Cancer J Clin 2005; 55:10–30.
2. Correa P, Chen VW. Endocrine gland cancer. Cancer 1995; 75:338–352.
3. Registro nacional de tumores, Total de Casos Nuevos Registrados en el Hospital Nacional Rosales Ambos Sexos 2000-2004
4. Boelaert K, Franklyn J, Sheppard M. Assesment of Thyroid Neoplasia. En: Hay ID, Wass JA. Clinical Endocrine Oncology, 2a edicion, Blackwell Publishing, 2008: 111-115.
5. Feldt-Rasmussen U. Iodine and cancer. Thyroid 2001, 11(5): 483-486.
6. Gilliland FD, Hunt WC, Morris DM, *et al.* Prognostic factors for thyroid carcinoma:a population-based study of 15,698 cases from the Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) program 1973–1991. Cancer 1997;79(3):564–73
7. Hundahl S, Fleming I, Fremgen A, Menck H. A national cancer data base report on 53,856 cases of thyroid carcinoma treated in the US, 1985-1995. Cancer 2000; 83(12): 2638-2648.
8. Horner MJ, Ries LAG, Krapcho M, Neyman N, Aminou R, Howlader N, Altekruse SF, Feuer EJ, Huang L, Mariotto A, Miller BA, Lewis DR, Eisner MP, Stinchcomb DG, Edwards BK (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2006, National Cancer Institute. Bethesda, MD, disponible en: [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2006/](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2006/)
9. Davies L, Welch HG. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973–2002. JAMA 2006; 295:2164–2167.
10. Rego-Iraeta A, Pérez-Méndez LF, Mantinan B, Garcia-Mayor RV. Time trends for thyroid cancer in northwestern Spain: true rise in the incidence of micro and larger forms of papillary thyroid carcinoma. Thyroid. 2009 Apr; 19(4):333-40.
11. Derwahl M, Broecker M, Kraiem Z. Clinical review 101: Thyrotropin may not be the dominant growth factor in benign and malignant thyroid tumors. J Clin Endocrinol Metab 1999; 84:829–834

12. Jonklaas J, Sarlis NJ, Litofsky D, Ain KB, Bigos ST, Brierley JD, Cooper DS, Haugen BR, Ladenson PW, Magner J, Robbins J, Ross DS, Skarulis M, Maxon HR, Sherman SI. Outcomes of patients with differentiated thyroid carcinoma following initial therapy. *Thyroid* 2006; 16: 1229–1242
13. Hovens GC, Stokkel MP, Kievit J, Corssmit EP, Pereira AM, Romijn JA, Smit JW. Associations of serum thyrotropin concentrations with recurrence and death in differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:2610–2615.
14. Latif R, Morshed S, Zaidi M, Davies T. The Thyroid-Stimulating Hormone Receptor: Impact of Thyroid-Stimulating Hormone and Thyroid-Stimulating Hormone Receptor Antibodies on Multimerization, Cleavage, and Signaling. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2009; 38: 319–341.
15. Garcia-Jimenez P. TSH signalling and cancer. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2007; 51/5: 654-671
16. Groussin L, Fagin JA. Significance of BRAF mutations in papillary thyroid carcinoma: prognostic and therapeutic implications. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2006; 2:180-1.
17. Garcia-Rostan G, Costa AM, Pereira-Castro I, Salvatore G, Hernandez R, Hermsem MJ, *et al.* Mutation of the PIK3CA gene in anaplastic thyroid cancer. *Cancer Res* 2005; 65:10199-207.
18. Hoffmann S, Hofbauer LC, Scharrenbach V, Wunderlich A, Hassan I, Lingelbach S, *et al.* Thyrotropin (TSH)-induced production of vascular endothelial growth factor in thyroid cancer cells in vitro: evaluation of TSH signal transduction and of angiogenesis stimulating growth factors. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:6139-45.
19. Shi Y, Zou M, Farid NR. Expression of thyrotropin receptor gene in thyroid carcinoma is associated with good prognosis. *Clin Endocrinol* 1993; 39:269–274.
20. Boelaert K, Horacek J, Holder RL, Watkinson JC, Sheppard MC, Franklyn JA. Serum thyrotropin concentration as a novel predictor of malignancy in thyroid nodules investigated by fine-needle aspiration. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:4295–4301.

21. Polyzos SA, Kappaita M, Efstathiadou Z, Poulakos P, *et al.* Serum thyrotropin concentration as a biochemical predictor of thyroid malignancy in patients presenting with thyroid nodules. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 2008; 134: 953-960.
22. Haymart MR, Repplinger DJ, Levenson GE, Elson DF, Sippel RS, Jaume JC, Chen H. Higher serum thyroid stimulating hormone level in thyroid nodule patients is associated with greater risks of differentiated thyroid cancer and advanced tumor stage. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:809–814.
23. The American Thyroid Association Guidelines Task Force. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid.* 2006; 16: 1–33
24. Wiersinga WM. Thyroid hormone replacement therapy. *Horm Res.* 2001; 56 Suppl 1:74-81.
25. Banoo S, Bell D, Bossuyt P, *et al.* Evaluation of diagnostic tests for infectious diseases: general principles. *Nat Rev Microbiol* 2006; 4 (12 Suppl): S20-32
26. Riegelman RK. Studying a study and testing a test. 5a edicion, Lippincott Williams & Wilkins, 2005: 324
27. Buenas Prácticas Clínicas: Documento de las Américas. Disponible en: [www.paho.org/spanish/ad/ths/ev/BPC-doct-esp.doc](http://www.paho.org/spanish/ad/ths/ev/BPC-doct-esp.doc)
28. Laurberg P, Jorgensen T, Ovesen L, Knudsen N *et al.* The Danish investigation on iodine intake and thyroid disease, Dan Thyr: status and perspectives. *Eur J Endocrinol* 2006; 155 (2): 219-28.
29. International council for control of iodine deficiency disorders. IDD Status in Countries: Central America. *IDD Newsletter* Nov 1993; 9 (4). Disponible en: <http://www.iccidd.org/media/IDD%20Newsletter/1991-2006/idd1193.htm>
30. Dufour DR. Laboratory tests of thyroid function: uses and limitations. *Endocrinol Metab Clin N Am* 36 (2007) 579-594.
31. Rodriguez JC. Ensayos sensibles de TSH y su repercusión en la evaluación de la función tiroidea. *Rev Cubana Endocrinol* 1997; 8 (2): 150-164.



32. Hay ID. Papillary thyroid carcinoma. En: Hay ID, Wass JA. Clinical Endocrine Oncology, 2a edicion, Blackwell Publishing, 2008: 130-142.
33. López JA, Hurtado L, Zaldivar F, Soto MV, Arellano S. Frecuencia de la patología quirúrgica tiroidea. Rev. Med. Hosp. Gen. Mex 2001; 64 (3): 137-142.

# ANEXOS

## FORMULARIO DE RECOLECCION DE DATOS

Nombre del paciente en iniciales:

Edad:

Sexo:

Número de expediente:

Procedencia:

Fecha					
TSH					
T3					
T4					

	<b>Pte recibiendo Lt4 Si: No:</b>	<b>Pte recibiendo Lt4 Si: No:</b>	<b>Pte recibiendo Lt4 Si: No:</b>	<b>Pte recibiendo Lt4 Si: No:</b>	<b>Pte recibiendo Lt4 Si: No:</b>
	En caso que si, últimos valores antes de inicio LT4: TSH T3 T4	En caso que si, últimos valores antes de inicio LT4: TSH T3 T4	En caso que si, últimos valores antes de inicio LT4: TSH T3 T4	En caso que si, últimos valores antes de inicio LT4: TSH T3 T4	En caso que si, últimos valores antes de inicio LT4: TSH T3 T4
CAAF					
Tiroidectomia					
Histologia					

##

